

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 67/317 (2006.01)

C07C 69/74 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480001834.9

[45] 授权公告日 2007年3月14日

[11] 授权公告号 CN 1304356C

[22] 申请日 2004.1.7

[21] 申请号 200480001834.9

[30] 优先权

[32] 2003.1.7 [33] JP [31] 001300/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/000018 2004.1.7

[87] 国际公布 WO2004/060851 日 2004.7.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.4

[73] 专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 谷雄一郎 中山敬司 樱谷宪司
佐藤耕司

[56] 参考文献

GB 1594224 A 1981.7.30

JP 5-194323 A 1993.8.3

JP 6-157418 A 1994.6.3

JP 2714597 B 1998.2.16

CN 1219163 A 1999.6.9

US 5780669 A 1998.7.14

JP 2917010 B 1999.7.12

审查员 赵鑫

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

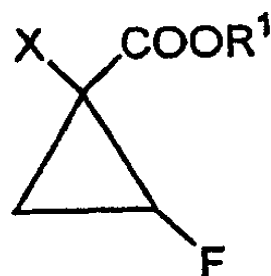
权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

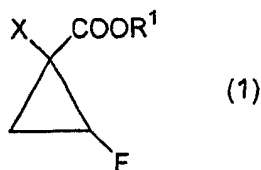
还原脱卤方法

[57] 摘要

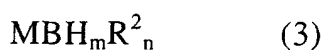
2-氟环丙烷-1-羧酸酯的制备方法, 该方法的特征在于, 在相间转移催化剂的存在下, 使下式(1)表示的化合物与还原剂反应, 式中, X表示氯原子、溴原子或碘原子; R¹表示碳原子数1~8的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数2~8的链烯基或由碳原子数6~12的芳基和碳原子数1~6的亚烷基构成的芳烷基。采用本发明的制备方法能够大幅度缩短脱卤反应的反应时间。



1、2-氟环丙烷-1-羧酸酯的制备方法，其特征在于，在相间转移催化剂的存在下，使下式(1)：



表示的化合物与下式(3)表示的还原剂反应，式中，X表示氯原子、溴原子或碘原子；R¹表示碳原子数1~8的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数2~8的链烯基或由碳原子数6~12的芳基和碳原子数1~6的亚烷基构成的芳烷基，



式中，M表示碱金属原子，R²表示氢原子、氰基、烷氧基或酰氧基，m表示1~4的整数，n表示0~3的整数，并且m和n之和为4。

2、如权利要求1所述的制备方法，其特征还在于，式(1)中的X为氯原子。

3、如权利要求1或2所述的制备方法，其特征还在于，式(1)中的R¹为碳原子数1~8的烷基。

4、如权利要求3所述的制备方法，其特征还在于，碳原子数1~8的烷基为叔丁基。

5、如权利要求1所述的制备方法，其特征还在于，相间转移催化剂为季铵盐。

6、如权利要求5所述的制备方法，其特征还在于，季铵盐为溴化四丁铵。

7、如权利要求5所述的制备方法，其特征还在于，季铵盐为氯化四丁铵。

8、如权利要求5所述的制备方法，其特征还在于，季铵盐为四丁基硫酸氢铵。

9、如权利要求5所述的制备方法，其特征还在于，季铵盐为氯化三辛基甲基铵。

10、如权利要求1所述的制备方法，其特征还在于，还原剂为硼氢化钠。

还原脱卤方法

技术领域

本发明涉及对作为医药及农药的优良化合物的制备有用的氟环丙烷类的制备方法。

背景技术

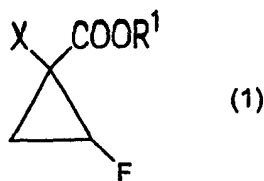
在新喹诺酮系合成抗菌药中，具有作为1位取代基的1,2-顺-2-氟环丙基的喹诺酮衍生物兼具强抗菌活性和高安全性，有望作为优良的合成抗菌剂。1,2-顺-2-氟环丙烷-1-羧酸对构成该1,2-顺-2-氟环丙基非常有用。该化合物可以通过如下的方法制造，即在二甲亚砜中，并且在硼氢化钠存在下使1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸酯脱氯(日本专利特开平6-157418号公报)。但是，该脱氯反应如果是用于工业制造时，则存在如下的问题，即，使用如果搅拌机叶轮进行搅拌操作，则需要数天的时间才能完成反应，因此希望能够创立一种可缩短反应时间的简便的制备方法。此外，在反应中二甲亚砜还会产生二甲硫，该二甲硫会产生恶臭，引发环境恶化的问题。

因此，本发明的目的是提供能够高效地使1-卤代-2-氟环丙烷-1-羧酸酯脱卤，并可应用于工业制造装置的2-氟环丙烷-1-羧酸酯的制备方法。

发明的揭示

本发明者对1-卤代-2-氟环丙烷-1-羧酸酯的脱卤反应进行深入细致的研究后发现，通过使1-卤代-2-氟环丙烷-1-羧酸酯和还原剂在存在有相间转移催化剂的二相系下反应，找到了能应用于工业规模的生产的2-氟环丙烷-1-羧酸酯的制备方法，从而完成了本发明。

即，本发明提供了2-氟环丙烷-1-羧酸酯(2)的制备方法，该方法的特征是，在相间转移催化剂的存在下，使下式(1)：



表示的化合物与还原剂反应，式中，X 表示氯原子、溴原子或碘原子；R¹ 表示碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 6~12 的芳基、碳原子数 2~8 的链烯基或由碳原子数 6~12 的芳基和碳原子数 1~6 的亚烷基构成的芳烷基。通过使用相间转移催化剂，能够高效地进行含有 1-卤代-2-氟环丙烷-1-羧酸酯的有机相和含有还原剂的水相的二相反应。

实施发明的最佳方式

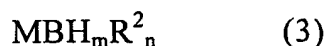
式(1)中，X 表示氯原子、溴原子或碘原子，最好是氯原子。

R¹ 表示碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 6~12 的芳基、碳原子数 2~8 的链烯基或由碳原子数 6~12 的芳基和碳原子数 1~6 的亚烷基构成的芳烷基。碳原子数 1~8 的烷基，例如可例举甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、环丙基、环丁基、环戊基等。碳原子数 6~12 的芳基可例举苯基、萘基等。该芳基还可以被甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基等碳原子数 1~6 的烷基，甲氧基、乙氧基、丙氧基等碳原子数 1~6 的烷氧基，氰基，硝基，卤原子，氨基，羟基，羧基等取代。碳原子数 2~8 的链烯基可例举乙烯基、1-异丙烯基等。由碳原子数 6~12 的芳基和碳原子数 1~6 的亚烷基构成的芳烷基可例举苄基、苯乙基等。构成芳烷基的芳基可以被上述碳原子数 1~6 的烷基、上述碳原子数 1~6 的烷氧基、氰基、硝基、卤原子、氨基、羟基、羧基等取代。

R¹ 较好是碳原子数 1~8 的烷基，更好是甲基、乙基、丁基、仲丁基或叔丁基，特别好是叔丁基。R¹ 为叔丁基时，被确认具有抑制生成副产物(1-氯-2-氟-1-羟甲基丙烷)的效果。

化合物(1)例如可以利用日本专利特开平 5-301827 号公报中所述的方法由 1-氯-环丙烷-1, 2-二羧酸-1-叔丁酯简便地合成。

本发明的制备方法中所使用的还原剂可以采用下式(3)：



表示的化合物。这里，M 表示锂、钠、钾等碱金属原子。R² 表示氢原子、氰基、

烷氧基或酰氧基。烷氧基较好是前述碳原子数 1~6 的烷氧基。酰氧基可例举烷基羰基氧基、芳基羰基氧基或芳烷基羰基氧基。这些烷氧基或酰氧基还可以具有卤原子等取代基。烷氧基或酰氧基具体可例举乙酰氧基、三氟乙酰氧基、苯甲酰氧基、苄基羰基氧基。此外，还可以是 N-异丁氧基羰基脯氨酰氧基、N-苄氧基羰基脯氨酰氧基等。m 表示 1~4 的整数，n 表示 0~3 的整数，并且 m 和 n 之和为 4。

化合物(3)可以使用选自硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化锌、氰基硼氢化钠、烷氧基硼氢化钠等的化合物，烷氧基硼氢化钠中的烷氧基最好是碳原子数 1~6 的烷氧基，特别好的是硼氢化钠。

相对于式(1)表示的化合物，还原剂的用量较好为 1.0~10.0 当量，更好为 1.5~3.5 当量。

本发明的制备方法中所使用的相间转移催化剂可例举氯化四乙铵、氯化四丁铵、溴化四丁铵、碘化四丁铵、四丁基硫酸氢铵、氯化三辛基甲基铵等季铵盐；氯化四丁磷、溴化四丁磷等季磷盐；冠醚等。其中，季铵盐最为理想，季铵盐中较好的是氯化三辛基甲基铵、氯化四丁铵、溴化四丁铵、四丁基硫酸氢铵，特别好的是氯化三辛基甲基铵。使用季磷盐时氯化四丁磷最为理想。

相对于式(1)表示的化合物的相间转移催化剂的用量以摩尔数计较好为 1.0~30%，更好为 10~20%。

反应溶剂最好是组合使用水和以下所示的溶剂。溶剂可以使用二烷基醚(乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚、甲基正丁基醚、乙基正丁基醚、环戊基甲基醚等)等醚系溶剂；甲苯、苯等芳族溶剂；乙酸乙酯等酯系溶剂；四氢呋喃、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、醇等极性溶剂；己烷、庚烷、辛烷、环己烷等脂肪族溶剂等，较好的是非极性溶剂，更好的是二异丙醚、甲基叔丁基醚、环戊基甲基醚、甲苯、己烷、庚烷、辛烷或环己烷，特别好的是甲基叔丁基醚或庚烷。此外，可以 2 种以上的溶剂混合使用。从反应速度、溶解性、化合物(2)的非对映异构体的生成比等角度考虑，甲基叔丁基醚或庚烷最为理想。水和溶剂的混合比较好为 1: 8~1: 1，更好为 1: 4~1: 1。溶剂的总量相对于式(1)表示的化合物较好为 1~5(v/w)，更好为 2~4(v/w)。

反应溶剂也可以只使用水，此外还可以使用稀盐酸或氢氧化钠水溶液。

本发明的制备方法中，通过在相间转移催化剂的存在下，使原料和还原剂反应 1~24 小时可以制得化合物(2)。根据所使用的溶剂的种类也可以在数小时

内完成反应。

反应可以在 5~60℃ 的温度范围内进行，但较好是在 10~50℃ 的温度范围内进行，特别好的是在 15~30℃ 的温度范围内进行。此外，反应时在放热量大的情况下，最好在冷却下进行反应。

反应结束后，按照通常所用的方法将化合物(2)从反应混合物中提取出来。例如，可以通过利用分液操作将无机物作为水层分离除去、再馏去有机层的溶剂的方式获得。对得到的目标物还可以根据需要利用蒸馏或色谱法进行精制。经上述过程可以获得化合物(2)。

化合物(2)的 2 位的氟原子和 1 位的羧酸部分的配置有 2 种，一种是顺式体，即相对环丙烷环的平面处于同一侧的结构；另一种是反式体，即分处不同侧的结构。本发明的制备方法中，以顺式体和反式体之比为 87: 13~97: 3 的比例生成化合物(2)。因此，本发明的制备方法作为新喹诺酮系合成抗菌剂的合成中间体 1,2-顺-2-氟环丙烷-1-羧酸的制备方法是非常有效的。在本发明的方法中，反式体的含有率比反应开始前的含有率降低，反应后的反应混合物中的顺式体的含有率增加，通过本发明的方法能够非常顺利地得到所需的顺式体。

1,2-顺-2-氟环丙烷-1-羧酸可以通过如下的过程制造，即，将由本发明的制备方法得到的非对映异构体的混合物 2-氟环丙烷-1-羧酸酯衍生为 2-氟环丙烷-1-羧酸后，采用常用的方法进行光学离析。

光学离析可以采用优先结晶法、非对映异构体法、酶法、色谱法等进行。具体来说，例如通过如下的过程进行，即，将 2-氟环丙烷-1-羧酸酯水解后，使该水解生成物(外消旋体)与光学离析剂反应，得到 2-氟环丙烷-1-羧酸的光学活性体和光学离析剂的非对映异构体盐的混合物，接着使所需的非对映异构体盐析出等进行分离，再对分离出的非对映异构体盐进行碱处理。然后，对得到的光学活性体进行离析。

酯化合物可以通过蒸馏操作分离成顺式体和反式体，因此先利用蒸馏操作得到除去了反式体的酯化合物，然后将该酯化合物水解得到羧酸化合物，使用该羧酸化合物能够提高光学离析的效率。

光学离析剂可以使用(+)及(-)-N-苄基- α -甲基苄胺、(+)及(-)- α -甲基苄胺、(+)及(-)- α -乙基苄胺、(+)及(-)-(对甲苯基)乙胺、(+)及(-)-苄基-2-(对甲苯基)乙胺、(+)及(-)-赤合-2-氨基-1,2-二苯基乙醇、(+)及(-)-1-(1-萘基)乙胺、(+)及(-)-顺-2-(苄胺基)环己烷甲醇、(+)及(-)- α -甲基-对硝基苄胺等，可以根

据作为目标的 2-氟环丙烷-1-羧酸的光学活性体进行适当的选择。

较好的是使光学离析剂在二烷基醚中反应，二烷基醚例如可以采用甲基叔丁基醚、乙基叔丁基醚、甲基正丁基醚、乙基正丁基醚、环戊基甲醚等，其中采用甲基叔丁基醚比较理想。

非对映异构体盐的碱处理中通常采用氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物，碳酸钠、碳酸钾等碱金属碳酸盐，碳酸氢钠、碳酸氢钾等碱金属碳酸氢盐等碱。

实施例

以下例举实施例说明本发明，但本发明并不受这些实施例的限定。

实施例 1

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-1

将 1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(叔丁酯；顺/反=62/38、在本申请的说明书中无论有无 1 位的卤原子，都将氟原子和羧酸酯部分位于环丙烷环的同一侧的结构称为顺式；0.97g、5.0mmol)和溴化四丁铵(161mg、10mol%)溶解于甲基叔丁基醚(1.94mL)，加温至 40℃，在得到的溶液中慢慢添加硼氢化钠水溶液(浓度：1g/2.6mL、1.45mL)，同时用搅拌机叶轮进行搅拌。添加后，在 40℃下用搅拌机叶轮搅拌 20 小时，然后在反应混合物中加入水。加入二异丙醚进行萃取(30mL×3)，得到含有 424mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 53%)的二异丙醚溶液。HPLC 分析条件为，色谱柱：MERCK Chromolith Performance RP-18 100-4.6mm、流动相：pH 4.2 磷酸缓冲液/乙腈=70/30、流速：1.0mL/min、检测波长：220nm。此外，还用气相色谱法进行了分析，其结果为顺/反=95/5，上述气相色谱分析条件为，检测器：FID、column Glscience NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm；试样气化室温度：250℃；检测部温度：250℃；载气：氮气(80kPa)、氢气(60kPa)、空气(50kPa)。

实施例 2

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-2

除了用己烷代替甲基叔丁基醚作为反应溶剂以外，进行和实施例 1 同样的操作，于 40℃搅拌 6 小时。其后，进行和实施例 1 同样的处理，化合物(2a)的二异丙醚溶液的 HPLC 分析结果为收率 59%，GC 分析结果为顺/反=96/4。

实施例 3

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-3

将 1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(顺/反=62/38、3g、15.4mmol)和氯化三辛基甲基铵(1.25g、20mol%)溶解于庚烷(6mL)，室温下在该溶液中添加硼氢化钠(1.75g、46.2mmol)。添加后，仍在原来的温度下向该溶液中加水(4.5mL)，搅拌 3 小时。在该反应液中加水后，加入甲基叔丁基醚进行萃取(50mL×3)，得到含有 2.22g 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 89%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=90/10。

实施例 4

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-4

将 1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(顺/反=62/38、1g、5.1mmol)和氯化三辛基甲基铵(415.3mg、20mol%)溶解于庚烷(2mL)，于 40℃向该溶液中添加硼氢化钠(583.1mg、15.4mmol)。添加后，仍在原来的温度下，向该溶液中加入 0.1 当量的氢氧化钠水溶液(1.5mL)，搅拌 7 小时。在该反应液中加入水后，加入甲基叔丁基醚进行萃取(30mL×3)，得到含有 663.7mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 77%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=91/9。

实施例 5

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-5

除了加入 0.1 当量氢氧化钠水溶液(1.5mL)后搅拌 24 小时以外，其它和实施例 4 一样，得到含有 543.2mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 66%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=88/12。

实施例 6

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-6

将 1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(顺/反=62/38、1g、5.1mmol)和氯化三辛基甲基铵(415.3mg、20mol%)溶解于甲苯(2mL)，于 40℃向该溶液中添加硼氢化钠(583.1mg、15.4mmol)。添加后，仍在原来的温度下，向该溶液中加入水(1.5mL)，搅拌 24 小时。在该反应液中加入水后，加入甲基叔丁基醚进行萃取(30mL×3)，得到含有 477.4mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 58%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=89/11。

实施例 7

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-7

将 1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(顺/反=62/38、1g、5.1mmol)和氯化三辛甲基铵(415.3mg、20mol%)溶解于环戊基甲醚(2mL)，于 40℃向该溶液中添加硼氢化钠(583.1mg、15.4mmol)。添加后，仍在原来的温度下，向该溶液中加入水(1.5mL)，搅拌 24 小时。在该反应液中加入水后，加入甲基叔丁基醚进行萃取(30mL×3)，得到含有 535.0mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 65%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=89/11。

实施例 8

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-8

除了溶剂改用辛烷以外，其它和实施例 7 一样，得到含有 609.1mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 74%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=89/11。

实施例 9

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-9

除了溶剂改用己烷以外，其它和实施例 7 一样，得到含有 592.6mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 72%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=90/10。

实施例 10

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-10

将 1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(顺/反=62/38、1g、5.1mmol)和氯化四丁铵(285.6mg、20mol%)溶解于甲基叔丁基醚(3mL)，于 40℃向该溶液中添加硼氢化钠(583.1mg、15.4mmol)。添加后，仍在原来的温度下，向该溶液中加入 0.02 当量盐酸(1.5mL)，搅拌 22 小时。在该反应液中加入水后，加入甲基叔丁基醚进行萃取(30mL×3)，得到含有 395.0mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱法定量值，收率 48%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=92/8。

实施例 11

2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(2a)的制造-11

将 1-氯-2-氟环丙烷-1-羧酸叔丁酯(顺/反=62/38、1g、5.1mmol)和四丁基硫酸氢铵(349.0mg、20mol%)溶解于甲基叔丁基醚(3mL)，于 40℃向该溶液中添加硼氢化钠(583.1mg、15.4mmol)。添加后，仍在原来的温度下，向该溶液中加入 0.02 当量盐酸(1.5mL)，搅拌 24 小时。在该反应液中加入水后，加入甲基叔丁基醚进行萃取(30mL×3)，得到含有 395.0mg 标题化合物(2a)(高效液相色谱

法定量值, 收率 58%)的甲基叔丁基醚溶液。GC 分析结果为顺/反=93/7。

参考例 1

(1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羧酸的制造

向由实施例所得的化合物(2a)的乙醇溶液(6.8mL)中加入 5 当量氢氧化钠水溶液(6.8mL), 于 50°C 反应 12 小时。反应结束后, 冷却至室温, 然后减压馏去乙醇。在冰冷下向所得的残渣中加入 1 当量盐酸直到 pH 为 2 以下, 用甲基叔丁基醚(15mL×2)进行萃取。将有机层用硫酸镁干燥后减压馏去, 得到 2-氟环丙烷-1-羧酸的外消旋体。将该外消旋体溶于甲基叔丁基醚(30mL), 在室温下边搅拌边滴加(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄胺(1.0 当量)。将析出的 1,2-顺-2-氟环丙烷-1-羧酸和(R)-(+)-N-苄基- α -甲基苄胺的非对映异构体盐用异丙醚(45mL)进行重结晶(产量: 1.51g、光学纯度: 99% e.e.)。然后, 在所得的非对映异构体盐中加入 2 当量氢氧化钠水溶液(4.7mL), 用氯仿洗涤(10mL×2), 将水层用 6 当量盐酸(5mL)中和。中和后, 用乙酸乙酯进行萃取(10mL×3), 将有机层用硫酸镁干燥后, 减压馏去, 得到标题化合物(产量: 478.3mg、光学纯度: 99% e.e.)。

产业上利用的可行性

与以往的方法相比, 采用本发明的制备方法, 能够大幅度缩短 1-卤代-2-氟环丙烷-1-羧酸酯的脱卤反应的反应时间, 特别是在使用基于工业制造的装置时也能够在规定时间内完成反应。此外, 由于本发明的制备方法不使用二甲亚砷作为反应溶剂, 因此解决了产生二甲硫的问题。综上所述, 本发明的制备方法作为一种新喹诺酮系抗菌剂的合成原料的制备方法能够用于工业生产。